INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA EM 13 DE ABRIL DE 2020

– 6 ARTIGOS E 18 PROTOCOLOS ENCONTRADOS –

LOPINAVIR / RITONAVIR, OSELTAMIVIR, GANCICLOVIR, CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA; GLUCOCORTICOIDES, REMDESIVIR, TOCILIZUMAB, PLASMA CONVALESCENTE, OXIGENOTERAPIA COM CÂNULA NASAL, RESSUSCITAÇÃO COM FLUIDOTERAPIA

SÍNTESE RÁPIDA DE EVIDÊNCIA

Foi realizada síntese rápida de evidências para responder questões sobre tratamento farmacológico para COVID-19. Foram pesquisados o uso de antivirais, interferon, cloroquina e hidroxicloroquina, corticosteroides, oxigenoterapia, reanimação com líquidos intravenosos e outros tratamentos. As principais mensagens dos autores são relacionadas á precaução no uso da cloroquina em razão da necessidade de monitoramento eletrocardiográfico para identificar prolongamento do intervalo QTc e bradicardia, e também sobre o seu uso ***off-label***. São destacados ainda que, em razão do interferon ser um tratamento adjuvante, é difícil avaliar sua eficácia intrínseca, seu uso não foi recomendado na diretriz *Surviving Sepsis*, e possui uma recomendação fraca na diretriz rápida da Universidade de Wuhan. Além disso, os antibióticos e antimicóticos são recomendadas apenas em pacientes com infecção documentada. A síntese também buscou evidências de tratamento farmacológico específico em gestantes e crianças, e não encontrou recomendações diferentes das associadas à oxigenoterapia, suporte vasoativo e antibiótico, caso necessário. Não foram relatados eventos adversos com tratamento antiviral ou com esquemas imunomoduladores nesses grupos. Mesmo com evidências de baixa qualidade e recomendações fracas a favor de alguns desses medicamentos, os autores incluíram uma tabela com aqueles potencialmente eficazes e suas dosagens para uso em casos moderados ou graves, a saber: lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg, oral, c/12 h/7 a 14 dias), cloroquina base ou fosfato (300 mg de CLQ base ou 500 mg de CLQ fosfato, c/12 horas máx. 7 dias), hidroxicloroquina (200 mg c/12 horas, oral/5 dias), favipinavir (1º dia: 1600 mg 2 x/dia, 2º ao 14º: 600 mg, 2x/dia) e metilprednisolona (40 a 80 mg/IV/dia, sem exceder 2 mg/kg, por no máximo 5 dias).[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com avaliação pela ferramenta AMSTAR-2, o estudo atendeu 9 de 13 critérios aplicáveis, o que reflete boa qualidade metodológica. Os autores atualizaram uma revisão rápida realizada anteriormente (25/03/2020) sobre uso de antivirais, antimaláricos e corticoides, expandiram a busca anterior para incluir oxigenoterapia e ressuscitação com fluídos intravenosos, e também adicionaram o grupo de gestantes e crianças.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136

ANTIVIRAIS: HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/ RITONAVIR E DARUNAVIR/COBICISTAT IMUNOSSUPRESSOR: TACROLIMUS

RELATO DE CASO

Relato de caso de uma paciente transplantada renal com COVID-19. Os sintomas iniciais da paciente foram: fadiga, tosse seca e coriza. Ela não teve febre. A terapia antiviral foi iniciada com hidroxicloroquina e Lopinavir/ritonavir, porém os medicamentos foram substituídos por Darunavir/cobicistat depois que a paciente apresentou diarreia por dois dias. O imunossupressor Tacrolimus foi ministrado durante todo o tratamento da paciente com acentuada diminuição da dosagem até a alta da paciente. Apesar da terapia imunossupressora, a paciente não desenvolveu uma forma grave da COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com avaliação pela ferramenta de avaliação crítica de relato de caso, 7/8 critérios foram atendidos. Estudo muito bem conduzido. Os autores destacam o sucesso no tratamento deste caso e orientam profissionais para futuros casos de pacientes transplantados renais com COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA

O uso da Hidroxicloroquina (HCQ) resguarda alguns cuidados, pois pode prolongar o intervalo QTc e também pode interagir com algumas drogas que prolongam o intervalo Qtc (macrolídeos, quinolonas, anti-histamínicos, antivirais, anti-arrítmicos ou anti-fúngicos, etc.). Deve-se avaliar a clínica do paciente e o uso de medicações concomitantes para a prescrição da HCQ. Recomenda-se realizar um eletrocardiograma (ECG) no início do uso da HCQ, a fim de categorizar o risco cardiovascular a partir do cálculo do QTc, bem como a supervisão médica durante todo o período do uso. Os pacientes podem ser classificados da seguinte forma: Grupo A (Qtc normal): A HCQ pode ser administrada sem estratificação adicional. Grupo B (Qtc levemente alterado, < 500 ms): O HCQ deve ser usado com cautela na tentativa de resolver fatores de risco corrigíveis. Grupo C: (QTc inicial > 500 ms): esses pacientes devem ter avaliação clínica conforme os fatores de risco cardiovascular intrínsecos e a interação da HCQ com terapêutica concomitante e, assim, subdividi-los em duas categorias com base no risco de complicação da COVID-19. Baixo risco de complicação da COVID-19, a HCQ deve ser evitada ou usada com cautela. Alto risco de complicação da COVID-19, a HCQ deve ser usada com monitoramento constante por ECG. Esses pacientes com QTc inicial > 500 ms recomenda-se realizar um ECG às 2 e 4 h após a primeira dose para medir mudança no QTc e, depois, às 48 e 96 h.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe instrumento para avaliação metodológica de revisões narrativas. Os autores expõem as diretrizes do manejo clínico da COVID-19 propostas pelo Governo da Índia para pacientes em cuidados intensivos em estado grave da doença. Expõem também as recomendações de uso da Força-Tarefa Nacional/ Conselho de Pesquisa Médica da Índia, as quais propõe o uso de HCQ como forma profilática em determinados grupos e com monitoramento por ECG. As recomendações são divergentes quanto ao tipo de população, além disso a orientação do uso de HCQ como profilaxia foi a partir de dados de estudos in vitro e ensaios clínicos de baixo rigor científico. Ademais, recomendar a realização de ECG para todos os casos de COVID-19 em uso de HCQ como profilaxia sobrecarregaria o sistema de saúde. Os autores enfatizam que a população não deve usar a HCQ de forma indiscriminada e que se deve mensurar o risco individual de cada paciente a fim de diminuir eventos adversos, como a arritmia.

RELAÇÃO ENTRE CÉLULAS SENESCENTES E COVID-19

ESTUDO DESCRITIVO

Os autores levantam a hipótese de envolvimento de células senescentes no aumento da taxa de mortalidade por COVID-19 em pacientes idosos (com comorbidades), uma vez que o padrão de secreção dessas células senescentes inclui moléculas pró-inflamatórias, mediadas pelo fenótipo secretório associado à senescência (SASP). Partindo dessa hipótese, os autores consideram que a interação de células senescentes com coronavírus merece atenção especial no desenvolvimento de terapias para SARS-CoV-2. Alguns ensaios utilizando fármacos como o tocilizumab, hidroxicloroquina + azitromicina, ruxolitinib, estão em andamento e podem fornecer melhores evidências para tal hipótese, uma vez que esses fármacos possuem a capacidade de inibir o fenótipo secretório associado à senescência (SASP), envolvido no processo inflamatório da COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica desse tipo de estudo. Trata-se de estudo descritivo, baseado em dados da literatura científica, sem nenhum ensaio realizado que comprove a hipótese dos autores. Embora os artigos citados estejam coerentes com a ideia levantada, estudos mais aprofundados devem ser conduzidos para se confirmar essa hipótese.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, VITAMINA D, VITAMINA C, LOPINAVIR, RITONAVIR, FAVIPIRAVIR, REMDESIVIR, OCILIZUMABE, SARILUMABE, BARICITINIBE

REVISÃO NARRATIVA

Pacientes com COVID-19 podem apresentar características que são comuns às doenças reumáticas, como artralgias, pneumonia intersticial aguda, miocardite, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia e tempestade de citocinas. Nesse sentido, os autores recomendam possíveis tratamentos que podem ser utilizados, para cada fase da COVID-19, a saber: Fase Inicial: estratégias preventivas com cloroquina,

hidroxicloroquina, vitamina D, vitamina C; Fase virêmica: medicamentos antivirais (lopinavir / ritonavir, favipiravir, remdesivir), cloroquina, hidroxicloroquina; Fase da Tempestade de Citocinas: Tocilizumabe, sarilumabe, baricitinibe. Além disso, pessoas com doenças reumáticas devem manter os seguintes cuidados: manutenção da higiene, com lavagem regular das mãos, evitar tocar o rosto, manter o distanciamento social, uso de máscaras faciais, evitar transporte público movimentado, cancelar viagens desnecessárias, adiar as consultas presenciais rotineiras, dando preferência por consultas por videoconferência, atualização vacinal contra gripe e pneumococos. No caso de infecção com o SARS-CoV-2, a interrupção abrupta da terapia com glicocorticóides deve ser evitada, mesmo durante a infecção ativa e, se os pacientes estiverem tomando medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença, incluindo biológicos e outros agentes imunossupressores, reumatologistas podem usar práticas padrão de descontinuação.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. No cenário atual, as recomendações feitas para o tratamento da COVID-19 são meramente teóricas. Os autores mencionam a necessidade de ensaios clínicos de alta qualidade para entender melhor o papel dos medicamentos comumente usados em reumatologia como a hidroxicloroquina e o tocilizumabe na COVID-19 e à luz das novas evidências, avaliar o tratamento oferecido a pacientes portadores de doenças reumáticas.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA

O estudo faz uma *overview* não sistemática acerca do novo coronavírus, suas características estruturais, replicação, mecanismo de infecção e sua interação com o sistema imune humano. Informa sobre a infecção de outros tipos coronavírus humano no Sistema Nervoso Central, e sobre o potencial que o vírus SARS-CoV-2 tem de fazer o mesmo. Dessa forma, discute que houve relato de alguns sintomas neurológicos, incluindo dor de cabeça, náusea e vômito, destacando a importância de se encontrar antivirais que possam atravessar a barreira hemato-encefálica. Sobre o pipeline de medicamentos em estudo, os autores citam antivirais, antimaláricos, anti-HIV, anti-inflamatórias e anticorpos monoclonais. Os autores discutem brevemente alguns medicamentos usados na prática clínica, como ribavarina (em conjunto com interferon alfa), sofosbuvir, lopinavir/ ritonavir, oseltamivir, remdesivir, cloroquina e favipiravir. Ademais, os autores também comentam sobre a importância da medicina tradicional indiana, com práticas como Ayurveda, Siddha, Unani e Yoga, Naturopatia e Homeopatia. Alerta também para a necessidade de incluir seus medicamentos tradicionais nas pesquisas à procura de atividade antiviral.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de estudos de revisão narrativa. Trata-se de uma revisão ampla sobre os mecanismos de funcionamento do vírus SARS-CoV-2, o que já vem sendo estudado sobre o assunto e as possíveis contribuições que a medicina tradicional indiana pode trazer á pandemia.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Velez M, Velez V, Marin Orozco I, Castaño J, Velásquez P, Vera C, *et al*. **Síntesis rápida: Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 en adultos (Pharmacological interventions for adults with COVID-19 infection: Rapid Synthesis – Up to date)**. Versión inicial: 25/03/2020 Actualización: 06/04/2020.

2. Bartiromo M, Borchi B, Botta A, Bagalà A, Lugli G, Tilli M, *et al*. T**hreatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. Transpl Infect Dis. 2020 Apr 12. doi: 10.1111/tid.13286

3. Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, Gupta A, Jaswal A, Nabar A, *et al*. **Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society**. Indian Pacing Electrophysiol J. 2020 Apr 8;. doi: 10.1016/j. ipej.2020.04.003. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32278018.

4. Malavolta M, Giacconi R, Brunetti D, Provinciali M, Maggi F. E**xploring the Relevance of Senotherapeutics for the Current SARS-CoV-2 Emergency and Similar Future Global Health Threats**. Cells 2020, 9, 909; doi:10.3390/cells9040909

5. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. **Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. Clin Rheumatol**. 2020 Apr 10. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9. [Epub ahead of print]

6. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, *et al*. **COVID-19: A promising cure for the global panic**. Sci Total Environ. 2020 Apr 4;725:138277. doi: 10.1016/j. scitotenv.2020.138277. [Epub ahead of print] Review.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 13 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
1	NCT04342650/ Brasil	Antimalárico	Cloroquina como prevenção	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
2	NCT04343729/ Brasil	Corticosteróide	Metilprednisolona	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
3	NCT04343768/ Irã	Antimalárico Antivirόticos Produto com ação imunoprotetora Imunomodulador	Hidroxicloroquina + Lopinavir / Ritonavir + Interferon-β 1a Hidroxicloroquina + Lopinavir / Ritonavir + Interferon-β 1b	Hidroxicloroquina + Lopinavir / Ritonavir	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
4	NCT04343677/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia pré ou pós exposição	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	United States Department of Defense
5	NCT04343092/ Iraque	Antiparasitário Antimalárico	Ivermectina + hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	University of Baghdad
6	NCT04343248/ País não informado	Antiparasitário	Nitazoxanida como profilaxia pós exposição	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Romark Laboratories L.C.
7	NCT04343755/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Hackensack Meridian Health

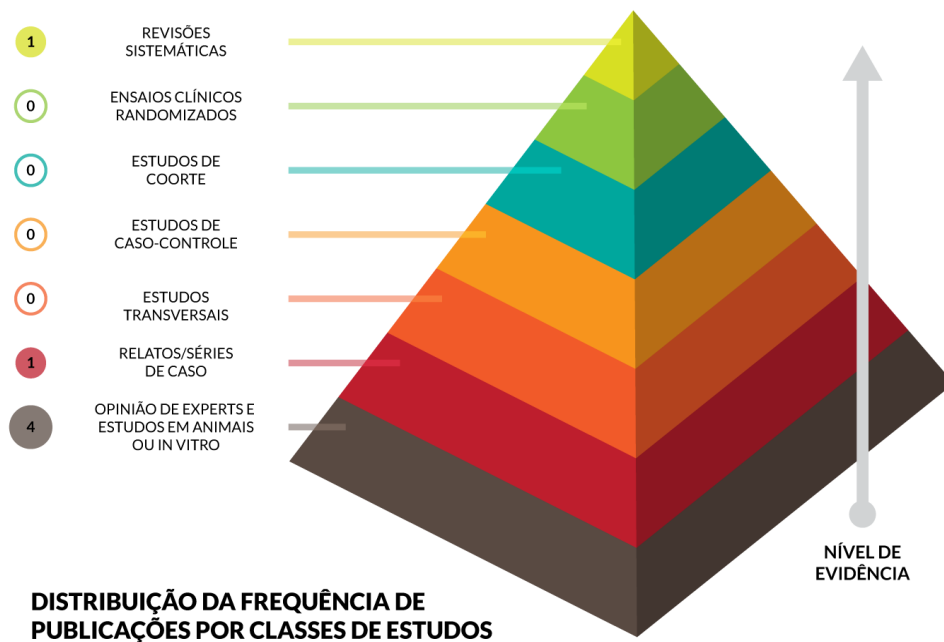
APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 13 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
8	NCT04343261/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Saint Francis Care
9	NCT04343183/ EUA	Terapia com oxigênio	Oxigenoterapia hiperbárica	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Ochsner Health System
10	NCT04342689/ EUA	Suplemento de dieta	Amido de Batata Resistente	Amido dietético não resistente à base de milho	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Yale University
11	NCT04343144/ França	Antineoplásico	Nivolumabe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
12	NCT04342897/ País não informado	Antineoplásico	LY3127804	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Eli Lilly and Company
13	NCT04343001/ Inglaterra	Anti-hipertensivo Antilipidêmico Antiagregante plaquetário	Aspirina Losartana Sinvastatina Aspirina e losartana Aspirina e sinvastatina Losartana e sinvastatina Aspirina, losartana e sinvastatina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	London School of Hygiene and Tropical Medicine

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 13 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
14	NCT04342663/ EUA	Antidepressivo	Fluvoxamina	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Washington University School of Medicine
15	NCT04343651/ EUA	Antiviral	Leronlimab	Placebo	Recrutando	13 de abril de 2020	CytoDyn, Inc.
16	NCT04342728/ EUA	Suplemento de dieta	Ácido ascórbico Zinco Ácido ascórbico e zinco	Placebo	Inscrição por convite	13 de abril de 2020	The Cleveland Clinic

APÊNDICE 2

Distribuição de estudos na pirâmide de evidências:

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências - COVID-19 (14 de abril)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.